

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 A61K 9/24, 9/28, 9/52	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/06291 (43) 国際公開日 1991年5月16日 (16. 05. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01364 (22) 国際出願日 1990年10月24日 (24. 10. 90) (30) 優先権データ 特願平1/279292 1989年10月26日 (26. 10. 89) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 杉山 信 (SUGIYAMA, Makoto) [JP/JP] 〒607 京都府京都市山科区音羽乙出町6-23 Kyoto, (JP) 牛丸 紘一 (USHIMARU, Kouichi) [JP/JP] 〒602 京都市京都市上京区上立先通り室町西入ル17 Kyoto, (JP) 安藤 富仁 (ANDO, Tomini) [JP/JP] 〒603 京都府京都市北区上賀茂深泥池町39-4 Kyoto, (JP) 中道 孝一 (NAKAMI CHI, Kouichi) [JP/JP] 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町北山合一丁目13-16 Shiga, (JP) 栗浦 浩幸 (YASUURA, Hiroyuki) [JP/JP] 〒525 滋賀県草津市平井5丁目10-20-312 Shiga, (JP) (74) 代理人 弁理士 片岡 宏, 外 (KATAOKA, Hiroshi et al.) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内 Kyoto, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATION (54) 発明の名称 徐放性製剤 (57) Abstract A double-coating sustained release preparation which can release a drug in vivo at a constant rate, comprising one part of a drug which has a high solubility in an acidic region while a low solubility in a neutral or alkaline region or a composition containing the same, 0.01 to 0.5 part, desirably 0.05 to 0.3 parts of a coating material, applied to the surface of the drug or composition, mainly comprising either a substance which is water-insoluble and does not change the water-solubility with the nature of liquid or a substance which is insoluble at a pH of 7 or below, and 0.05 to 5 parts, desirably 0.1 to 1.5 parts of a coating material, further applied thereto, comprising a substance which is soluble at a pH of 5 or above.		

(57) 要約

本発明は、従来技術の欠点を克服した徐放性製剤を提供することを目的とする。

本発明に係る徐放性製剤は、酸性領域では溶解度が高く、中性からアルカリ性領域では溶解度が低くなる薬物又はこれらを含む組成物の1部に対して、その表面上に、0.01～0.5部（好ましくは、0.05～0.3部）の水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質又はpH7以下で溶解しない物質を主成分とするものを被覆し、その上に更に、0.05～5部（好ましくは、0.1～1.5部）のpH5以上で溶解する物質を主成分とするものを被覆するという二重皮膜を施したものである。

本発明に係る製剤は、上記薬物を、体内において一定放出速度に保つことができる。

情報としての用途のみ
PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	MG	マダガスカル
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	ML	マリ
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PL	ポーランド
BR	ブラジル	IT	イタリア	RO	ルーマニア
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SN	セネガル
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CI	コート・ジボアール	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク				

明 細 書

徐 放 性 製 剤

技 術 分 野

本発明は、薬物の物理化学的性質として酸性領域では溶解度が高く中性又はアルカリ性領域になると溶解度が低くなる特性を保有する薬物を、体内において一定放出速度に保つための徐放性製剤に関する。

背 景 技 術

徐放性製剤は服用回数を減少させて患者の便宜を図る、薬物の有効濃度を長時間保持することで薬効発現を効果的に保つ、所定濃度を保持することで薬効を損なわずに毒性や副作用発現を押さえる等、治療上多くの利点を有していることから、これまでに多くの種類のものが開発されている。

一般的には例えば、難溶性物質を錠剤や顆粒の表面に被覆した製剤、錠剤や顆粒内に配合した製剤、高分子化合物を配合し薬物放出を制御した製剤等が知られている。

しかしながら、薬物とその物理化学的性質として酸性領域では溶解度が高く中性又はアルカリ性領域になると溶解度が低くなる性質を保有している場合、上記のような一般的製法で製造した徐放性製剤は、液性に対する薬物の溶解度に依存した放出性を示し、その結果、放出速度は薬物の溶解度が高い酸性領域では速く、逆に溶解度が低い中性～

アルカリ性領域では遅くなる現象が生ずる。

通常、消化管内の環境 pH が胃では約 1～3 程度の酸性領域を示し、小腸では約 5～8 程度の中性～アルカリ性領域を示すことが知られているが、このような製剤を服用したときには必然的に消化管内の pH に影響を受け、個人差のある薬物放出や同一人でも時によって不規則な薬物放出が懸念され、それに伴って血中濃度のバラツキ、又はバイオアベイラビリティーの低下等を招く恐れがある。

従って、このような薬物を徐放性製剤とする場合の基本条件としては、液性に影響されにくい安定した放出速度を確保するため何等かの工夫が必要となる。

酸性領域と中性～アルカリ性領域で溶解度が異なる薬物の放出改善法に関しては、製剤内に有機酸と水溶性高分子剤等を配合し製剤内に浸透する溶出液を低 pH 領域に保ち、放出速度が試験液の pH に影響されにくくする方法（特開昭 62-283926 号公報）等が開示されている。

しかしながら、この方法で得られたものは薬物が最後まで放出される間、製剤内を酸性領域に保つ保証がなされておらず、また有機酸と反応性がある物質には適用できない手法であり、更に水溶性高分子の分散状態によっては安定した放出速度が得られない等の欠点があった。

発 明 の 開 示

上記の従来技術の欠点を克服するために、本発明者らは鋭意研究を重ねた。従って、薬物の物理化学的性質として

酸性領域では溶解度が高く、中性～アルカリ性領域になると溶解度が低くなる特性を保有する薬物について、上記の欠点を除去する全く新しい徐放性製剤を創成するのが本発明の目的であり、解決しようとする課題であった。

本発明の要旨は、薬物の表層上に二重の皮膜を形成させるところにある。

ここに二重皮膜とは、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜、及び pH 5 以上で溶解する物質の皮膜、を意味する。また、pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜、及び pH 5 以上で溶解する物質の皮膜、を意味する。

薬物にこのような二重皮膜を施し、かかる方法によって所望の徐放性を取得することができるという事実は、本発明者らによって初めて見出されたものである。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明の対象となる薬物は、その物理化学的性質として酸性領域では溶解度が高く、中性～アルカリ性領域になると溶解度が低くなる性質を保有するものである。

一般に、このような薬物に、pH 非依存性皮膜剤のみを施して放出速度を制御し、その放出試験を日局第一液（pH 1.2）及び日局第二液（pH 6.8）で実施した場合、液性に対する薬物の溶解度が異なるため被覆した膜厚を透過する薬物量が液性によって異なり、その結果、放出速度は日局第一液では速く、逆に日局第二液では遅くなること

となる。このことは、胃では速く放出され、逆に小腸では遅く放出されることを意味し、安定な徐放性製剤を取得することは不可能となる。

本発明は、このような問題を解決せんとするものである。

本発明の方法により調製された組成物においては、表面層にある pH 5 以上で溶解する物質の皮膜は腸溶性皮膜剤の特性を保有しているため、酸性領域では溶解せず、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜、又は pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜と同機構の膜透過を示す。

従って、この段階においては、pH 5 以上で溶解する物質の皮膜と、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜又は pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜とが、加算された膜厚を介して放出がなされるため、薬物の溶解性が高い酸性領域においては優れた放出抑制効果を示す。

本発明製剤においては、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜の上に又は pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜の上に、pH 5 以上で溶解する物質の皮膜が施してあるため、中性～アルカリ性では、先ず、表層部にある pH 5 以上で溶解する物質の皮膜が直ちに溶解し、下層部に施されている水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜又は pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜のみとなる。

その結果、放出抑制のための膜厚が減少し、この状態においては(a)のみを介した膜透過の放出形態をとり、薬物の溶解性が低い中性～アルカリ性領域でも有意に放出を促すことができる。

即ち、本発明は、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜の上に、又は pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜の上に、pH 5 以上で溶解する物質の皮膜を施したことによって、pH 5 以上で溶解する物質の皮膜が溶解しない酸性領域と、pH 5 以上で溶解する物質の皮膜が溶解する中性～アルカリ性領域で薬物が透過する膜厚が異なることとなり、この膜厚の差を利用することによって液性に影響されにくい放出速度が得られることとなったのである。

本発明製剤の放出コントロールに関しては、基本的な放出機構は膜透過によるものであるため、被覆する水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜の膜厚又は pH 7 以下で溶解しない物質の皮膜の膜厚と、pH 5 以上で溶解する物質の皮膜の膜厚とが加算された膜厚によって、放出速度が決定されることとなる。

ここに、pH 5 以上で溶解する物質の被覆の使用比率は、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の被覆、又は pH 7 以下で溶解しない物質の被覆に対して 1～10倍、好ましくは 2～5 倍であり、この範囲を超えた比率による二重膜を施しても、本発明製剤の効果を

得ることはできない。

この使用比率は、pH 5以上で溶解する物質の皮膜と、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の皮膜又は pH 7以下で溶解しない物質の皮膜との、膜厚の比率を規定するものであるが、この比率を一定に保ちながら二つの皮膜の膜厚を変化させることにより、薬物の放出速度を調節することができる。

本発明の実施にあたっては、製剤の製造にあたって被覆する物質の使用量を調節するだけの簡便な手法により目的を達成することができる。このことも、本発明の利便性を高める本発明の重要な効果の一つである。

本発明に係る水不溶性でかつ液性によって溶解が影響されない皮膜を構成する材質としては、例えば、以下のものを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー (Eudragit RS、RN100L、RSPML、RN100、RSPM)、高級脂肪酸類、高級脂肪酸エステル誘導体、高級アルコール、高級アルコールエステル誘導体のような油脂類、ワックス類。

本発明に係る pH 7以下で溶解しない物質の皮膜の構成する材質としては、例えば、以下のものを挙げるができる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシ

ネート (AQDAT H)、メタアクリル酸コポリマー S (Budragit S)。

本発明に係る pH 5 以上で溶解する物質の皮膜の材質としては、例えば、以下のものを挙げることができる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55、HP-55S、HP-50)、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (AQDAT L, M, H)、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー (Budragit L30D55、L100)。

これらの材質は、薬物またはこれらを含む組成物 1 部に対し、水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質の被覆又は pH 7 以下で溶解しない物質の被覆は、0.01部～0.5部、好ましくは0.05部～0.3部の割合で施せば良い。

また、pH 5 以上で溶解する物質の被覆は、0.01部～5部、好ましくは、0.1～1.5部の割合で施せば良い。

また、これらには、均一で良好な皮膜を形成させる目的で製剤学的に通常使用される可塑剤を添加することができる。例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、クエン酸トリエチル等を使用することができる。

更に、これら材質には放出を助長する目的で水溶性高分子あるいは粉体を添加することもでき、その物質としては

製剤学的に通常使用されている物質を1種または2種以上混合して使用できる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、タルク、コーンスターチ、マンニット、乳糖等を使用することができる。

本発明において使用される薬物としては、一般的性質として、酸性領域と中性～アルカリ性領域で溶解度が異なり、酸性領域と比較して中性～アルカリ性領域で放出速度が低下する薬物であればどのような種類の薬物であっても適用できる。これらの代表的な例として、以下の各種薬物を挙げることができる。

1. 頻尿治療剤

塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロジリン、4-ジエチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチニル(±)- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレート
ハイドロクロライド モノハイドレート

2. 不整脈治療剤

塩酸アプリンジン、塩酸メキシレチン、塩酸プロカインアミド、塩酸アロチノロール

3. β -ブロッカー

塩酸カルテオロール、塩酸プロプラノロール、塩酸ラベタロール、酒石酸メトプロロール

4. 冠血管拡張剤

塩酸ジラゼブ、塩酸トリメタジン、塩酸エタフェノン

5. アレルギー性疾患治療剤

フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン

6. 気道潤滑去痰剤

塩酸アンブロキシール

7. パーキンソン症候群治療剤

塩酸アマンタジル

8. 循環増強剤

塩酸エチレフリン

9. 心機能・組織循環促進剤

塩酸イソプロテレノール

10. 脳循環・代謝改善剤

塩酸チアプリド

11. 麻酔剤

塩酸リドカイン

12. 抗うつ剤

塩酸マプロチリン

13. 鎮吐剤

塩酸ジフェニドール

14. 中枢性鎮咳剤

塩酸クロフェダノール

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例及び試験例を掲げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

ノンパレル (フロイント社製) 24 ~ 32メッシュ 900g
を遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント社製 CF-360) に投入し、ヒドロキシプロピルセルロースの 5% 溶液 (50% エタノール含水) を噴霧しながら塩酸オキシブチニン 100g、コーンスターチ 680g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 70g の混合物を徐々に添加して造粒した後、乾燥して約 1800g の球状素顆粒を得た。次にこの球状素顆粒 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、エチルセルロース 25g、プロピレングリコール 2.5g、タルク 7.5g を含むエタノール/メチレンクロライド (1/1) 混合溶液 750ml を噴霧し約 530g のコーティング顆粒を得た [予顆粒-1]。

更に、予顆粒-1 の 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (AQDAT L) 50g、クエン酸トリエチル 10g、タルク 15g を含むエタノール/水 (6/4) 混合溶液 1250ml を噴霧し約 570g の二重皮膜コーティング顆粒を得た [本発明品-1]。

実施例 2

実施例 1 で得られた球状素顆粒 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、エチルセルロース 50g、プロピレングリコール 5g、タルク 15g を含むエタノール/メチレンクロライド (1/1) 混合溶液 1500ml を噴霧し

約 560g のコーティング顆粒を得た〔予顆粒－2〕。

更に、予顆粒－2 の 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (AQOAT L) 100g、クエン酸トリエチル 20g、タルク 30g を含むエタノール／水 (6 / 4) 混合溶液

2500ml を噴霧し約 650g の二重皮膜コーティング顆粒を得た〔本発明品－2〕。

実施例 3

塩酸フラボキサート 150g、乳糖 152.5g、コーンスターチ 152.5g、微結晶セルロース 25 g を混合後、ポリビニルアルコール 20 g 含有水溶液 180ml を加えニーダーで練合した。これを押出し造粒機 (0.5mm) で押出した後、乾燥、整粒して約 500g の円柱状素顆粒を得た。

次に、この円柱状素顆粒 300g を流動層造粒機 (STRBA) に投入し、Budragit RS30D 9g、クエン酸トリエチル 0.9 g、タルク 2.7g を含むエタノール溶液 225ml を噴霧し、約 310g のコーティング顆粒を得た〔予顆粒－3〕。

更に、予顆粒－3 の 300g を流動層造粒機に投入し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55)

18 g、プロピレングリコール 1.8g、タルク 5.4g を含むエタノール／メチレンクロライド (1 / 1) 混合溶液

450ml を噴霧し約 320g の二重皮膜コーティング顆粒を得た〔本発明品－3〕。

実施例 4

ノンパレル 24 ~ 32メッシュ 900g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、ヒドロキシプロピルセルロースの 5% 溶液 (50% エタノール含水) を噴霧しながら 4-ジエチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチニル (±)- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレート ハイドロクロライド モノハイドレート 100g、コーンスターチ 680g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 70g の混合物を徐々に添加して造粒した後、乾燥して約 1800g の球状素顆粒を得た。

次にこの球状素顆粒 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、エチルセルロース 25g、プロピレングリコール 2.5g、タルク 7.5g を含むエタノール/メチレンクロライド (1/1) 混合溶液 750ml を噴霧し、約 530g のコーティング顆粒を得た [予顆粒-4]。

更に、予顆粒-4 の 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (AQOAT L) 50g、クエン酸トリエチル 10g、タルク 15g を含むエタノール/水 (6/4) 混合溶液 1250ml を噴霧し約 570g の二重皮膜コーティング顆粒を得た [本発明品-4]。

実施例 5

ノンパレル 24 ~ 32メッシュ 500g を遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、ヒドロキシプロピルセルロース

の5%溶液(50% エタノール含水)を噴霧しながら塩酸ジフェニドール 250g、コーンスターチ 315g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60gの混合物を徐々に添加して造粒した後、乾燥して約1150gの球状素顆粒を得た。

次にこの球状素顆粒 500gを遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、エチルセルロース 15g、プロピレングリコール 1.5g、タルク 4.5gを含むエタノール/メチレンクロライド(1/1)混合溶液 500mlを噴霧し、約 520gのコーティング顆粒を得た[予顆粒-5]。

更に、予顆粒-5の 500gを遠心流動型コーティング造粒装置に投入し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55) 40g、プロピレングリコール 4g、タルク 12gを含むエタノール/メチレンクロライド(1/1)混合溶液1000mlを噴霧し、約 550gの二重皮膜コーティング顆粒を得た[本発明品-5]。

試験例 1

得られたコーティング顆粒の予顆粒-1、2と本発明品-1、2を、それぞれ塩酸オキシブチニン10mg相当量秤取り、パドル法にて溶出試験を実施した。試験液は日局第一液(pH 1.2)及び日局第二液(pH 6.8)をそれぞれ

900ml使用し、各時間毎にサンプリングし高速液体クロマトグラフィーにて塩酸オキシブチニンの放出量を測定した。

結果を図1～図4に示した。予顆粒-1、2(図1、図3)は、日局第一液と日局第二液で液性に影響を受けた放

出を示すのに対し、本発明品－１、２（図２、図４）は液性に影響されにくい放出を示していることが明白である。

更に、本発明品の図２と図４を比較してみると、異なる放出速度が得られている。これは二重皮膜のそれぞれの膜厚を変化させた結果であり、膜厚によって放出速度が調節されることを示している。

試験例 2

得られたコーティング顆粒の予顆粒－３と本発明品－３をそれぞれ塩酸フラボキサート 300mg相当量秤取り、試験例 1 に準じて溶出試験を実施した。測定は、分光光度計（日立製）で 316nm における吸光度を測定した。

結果を図 5、図 6 に示した。予顆粒－３（図 5）は、日局第一液と日局第二液で液性に影響を受けた放出を示すのに対し、本発明品－３（図 6）は液性に影響されにくい放出を示していることが明白である。

試験例 3

得られたコーティング顆粒の予顆粒－４と本発明品－４をそれぞれ 4－ジエチルアミノ－1,1-ジメチル－2－ブチニル（±）－ α －シクロヘキシル－ α －フェニルグリコレート ハイドロクロライド モノハイドレート 10 mg相当量秤取り、試験例 1 に準じて溶出試験を実施した。測定は、各時間毎にサンプリングし高速液体クロマトグラフィーにて、4－ジエチルアミノ－1,1-ジメチル－2－ブチニル（±）－ α －シクロヘキシル－ α －フェニルグリコレート

ハイドロクロライド モノハイドレートの放出量を測定した。

結果を図 7、図 8 に示した。予顆粒 - 4 (図 7) は、日局第一液と日局第二液で液性に影響を受けた放出を示すのに対し、本発明品 - 4 (図 8) は液性に影響されにくい放出を示していることが明白である。

図面の簡単な説明

図 1、図 3 はそれぞれ実施例 1 で得られた予顆粒 - 1、実施例 2 で得られた予顆粒 - 2 の塩酸オキシブチニンの溶出試験結果を示す。△は、日局第 1 液における溶出曲線を表し、▲は、日局第 2 液における溶出曲線を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) を、それぞれ表す。

図 2、図 4 はそれぞれ実施例 1 で得られた本発明品 - 1、実施例 2 で得られた本発明品 - 2 の塩酸オキシブチニンの溶出試験結果を示す。△は、日局第 1 液における溶出曲線を表し、▲は、日局第 2 液における溶出曲線を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) を、それぞれ表す。

図 5 は実施例 3 で得られた予顆粒 - 3 の塩酸フラボキサートの溶出試験結果を示す。△は、日局第 1 液における溶出曲線を表し、▲は、日局第 2 液における溶出曲線を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) を、それぞれ表す。

図 6 は実施例 3 で得られた本発明品 - 3 の塩酸フラボキサートの溶出試験結果を示す。△は、日局第 1 液における

溶出曲線を表し、▲は、日局第2液における溶出曲線を表す。横軸は時間（分）を、縦軸は溶出率（％）を、それぞれ表す。

図7は実施例4で得られた予顆粒-4の4-ジェチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチニル（±）- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレート ハイドロクロライドモノハイドレートの溶出試験結果を示す。△は、日局第1液における溶出曲線を表し、▲は、日局第2液における溶出曲線を表す。横軸は時間（分）を、縦軸は溶出率（％）を、それぞれ表す。

図8は実施例4で得られた本発明品-4の4-ジェチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチニル（±）- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレート ハイドロクロライドモノハイドレートの溶出試験結果を示す。△は、日局第1液における溶出曲線を表し、▲は、日局第2液における溶出曲線を表す。横軸は時間（分）を、縦軸は溶出率（％）を、それぞれ表す。

産業上の利用可能性

以上のように、本発明に係る徐放性製剤は、酸性領域では溶解度が高く、中性からアルカリ性領域では溶解度が低くなる特性を有する薬物に対して、有用なデバイスとなり得る。

請 求 の 範 囲

1. 薬物の物理化学的性質として酸性領域では溶解度が高く中性領域又はアルカリ性領域になると溶解度が低くなる特性を有する薬物、又はこれらを含む組成物の表面上に、
(a) 水不溶性でかつ液性によって水に対する溶解性が変化しない物質、

(b) pH 5 以上で溶解する物質、

の二種類の物質からなるそれぞれの皮膜を、二重に、(a)(b)の順に有してなることを特徴とする、徐放性医薬品製剤。

2. 薬物の物理化学的性質として酸性領域では溶解度が高く中性領域かアルカリ性領域になると溶解度が低くなる特性を有する薬物、又はこれらを含む組成物の表面上に、

(a) pH 7 以下で溶解しない物質、

(b) pH 5 以上で溶解する物質、

の二種類の物質からなるそれぞれの皮膜を、二重に、(a)(b)の順に有してなることを特徴とする、徐放性医薬品製剤。

- 1 / 4 -

図 1

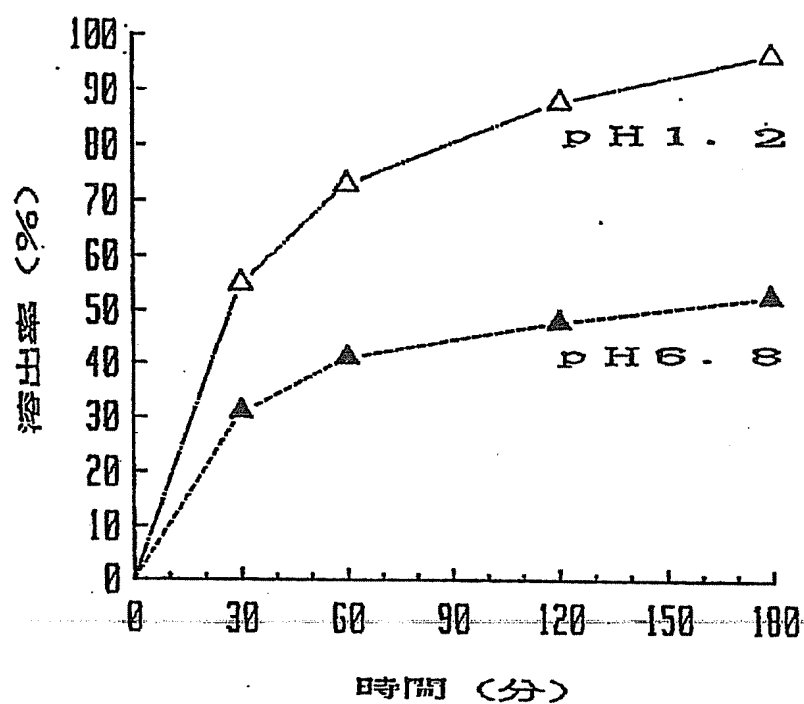
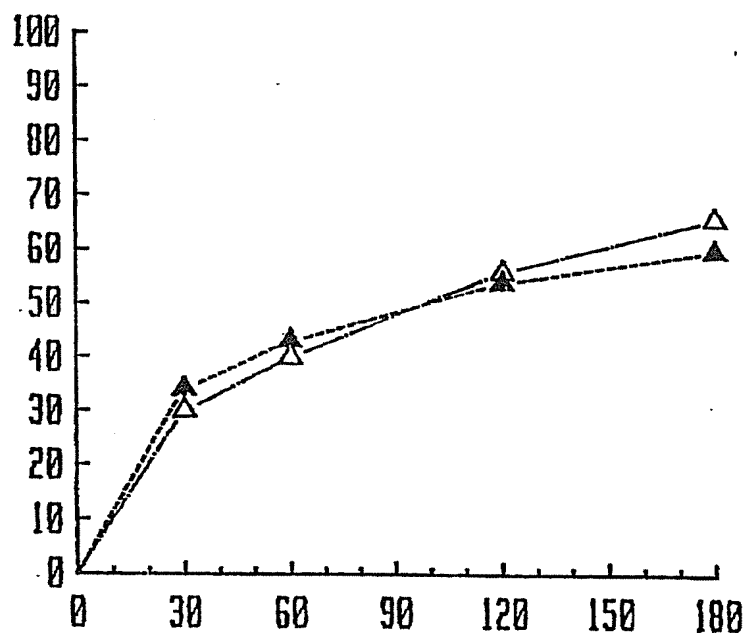


図 2



- 2 / 4 -

図 3

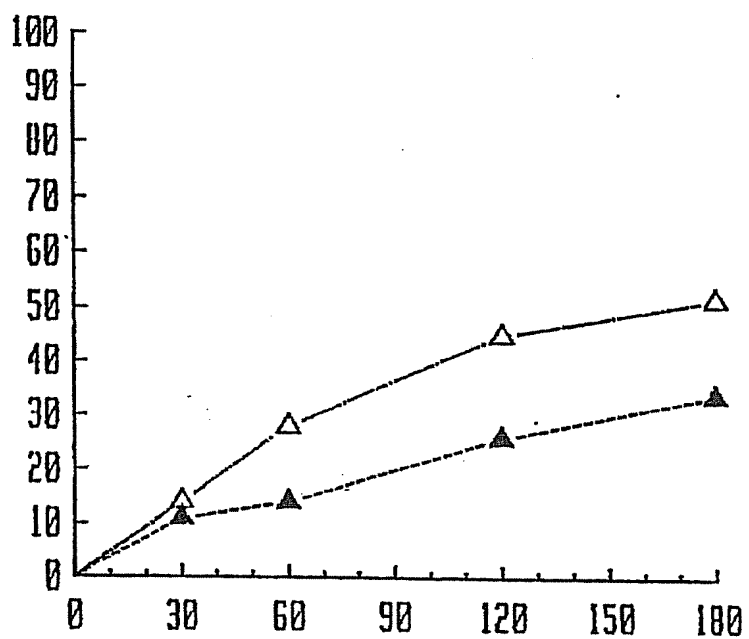


図 4

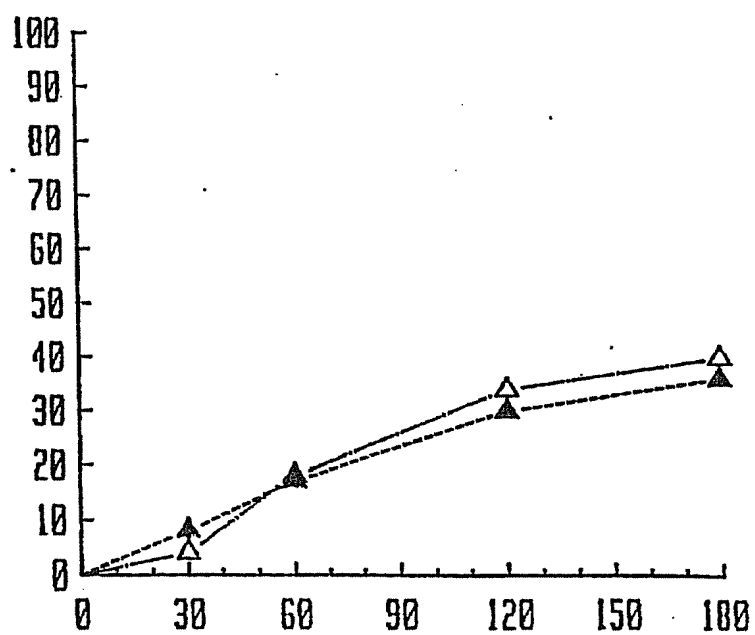


図 5

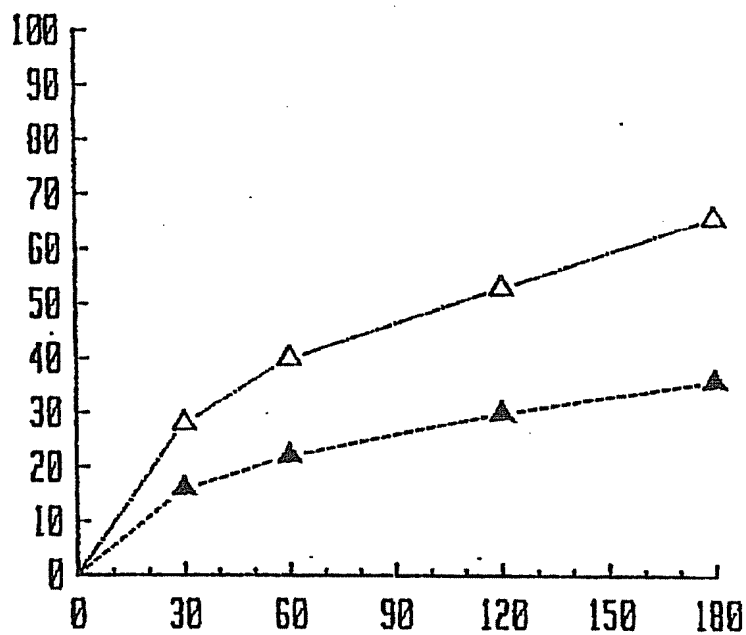
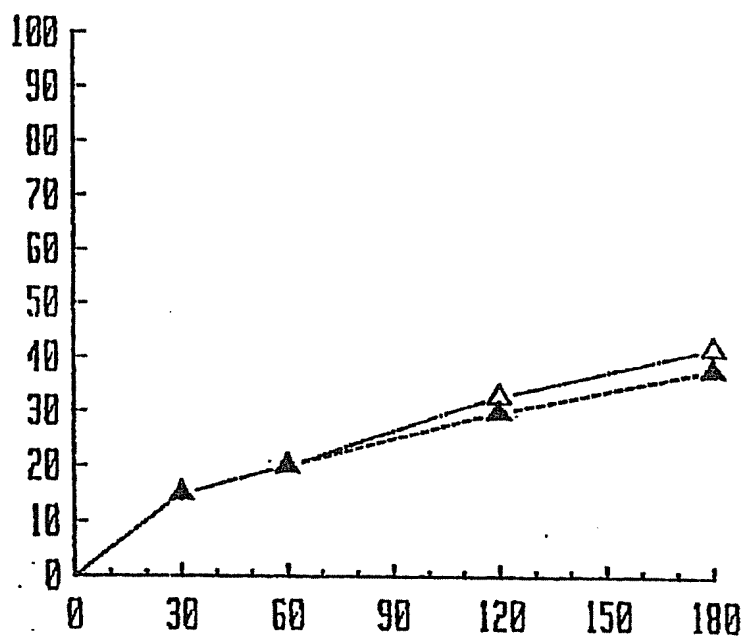


図 6



- 4 / 4 -

図 7

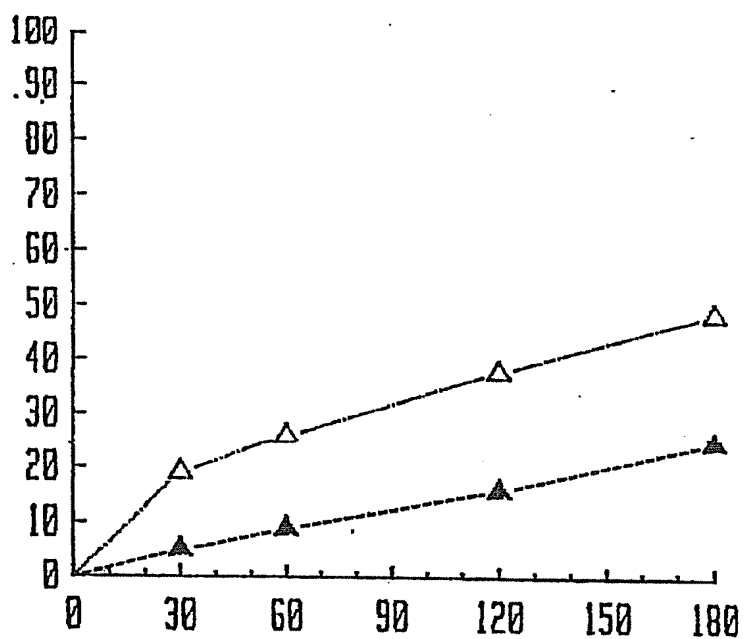
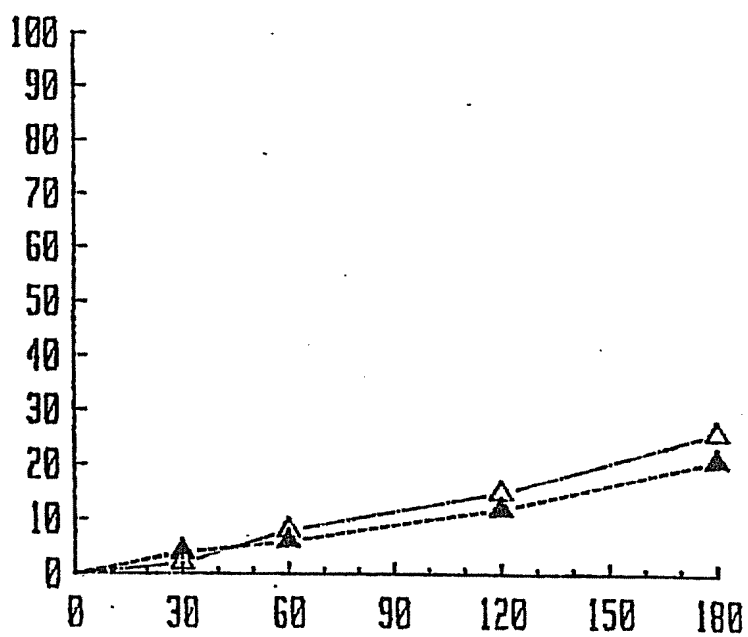


図 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01364

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; padding: 10px 0;">Int. Cl⁵ A61K9/24, 9/28, 9/52</div>											
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Classification System ¹</td> <td style="width: 50%; border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px 0;">IPC</td> <td style="text-align: center; padding: 10px 0;">A61K9/24, 9/28-9/42, 9/50-9/64</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System ¹	Classification Symbols	IPC	A61K9/24, 9/28-9/42, 9/50-9/64					
Classification System ¹	Classification Symbols										
IPC	A61K9/24, 9/28-9/42, 9/50-9/64										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category ¹⁰</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 63-115812 (Consiglio Nazionale delle Ricerche), May 20, 1988 (20. 05. 88), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 1-230513 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), September 14, 1989 (14. 09. 89), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> </tbody> </table>			Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	JP, A, 63-115812 (Consiglio Nazionale delle Ricerche), May 20, 1988 (20. 05. 88), (Family: none)	1-2	A	JP, A, 1-230513 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), September 14, 1989 (14. 09. 89), (Family: none)	1-2
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
A	JP, A, 63-115812 (Consiglio Nazionale delle Ricerche), May 20, 1988 (20. 05. 88), (Family: none)	1-2									
A	JP, A, 1-230513 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), September 14, 1989 (14. 09. 89), (Family: none)	1-2									
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> ¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family							
¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family										
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">January 7, 1991 (07. 01. 91)</div> </td> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">January 21, 1991 (21. 01. 91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">January 7, 1991 (07. 01. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">January 21, 1991 (21. 01. 91)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">January 7, 1991 (07. 01. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">January 21, 1991 (21. 01. 91)</div>										
International Searching Authority <div style="text-align: center; padding: 5px 0;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer										

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 90/ 01364

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ A 61 K 9 / 24, 9 / 28, 9 / 52			
II. 国際調査を行った分野			
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料			
分 類 体 系	分 類 記 号		
IPC	A 61 K 9 / 24, 9 / 28 - 9 / 42, 9 / 50 - 9 / 64		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-115812 (コンシリオ ナシオナーレ デレ リケルチエ), 20. 5月. 1988 (20. 05. 88), (ファミリーなし)		1-2
A	JP, A, 1-230513 (田辺製薬株式会社), 14. 9月. 1989 (14. 09. 89), (ファミリーなし)		1-2
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 07. 01. 91		国際調査報告の発送日 21.01.91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 種 村 慈 樹 ㊞ 4, C 7, 6, 2, 4	